

Informationen und Empfehlungen für Ärzte in Krankenhäusern

- Diese Leitlinien basieren auf Informationen über die Diisocyanate Toluoldiisocyanat (TDI), Diphenylmethandiisocyanat (MDI) und Hexamethylendiisocyanat (HDI). Empfehlungen für andere Isocyanate wären in vielen Punkten ähnlich. Diese Leitlinien behandeln allerdings nicht die bei anderen Isocyanaten möglicherweise zu beachtenden Besonderheiten.
- Eine Gefahr durch Kontakt mit Patienten, die nur Diisocyanatdämpfen ausgesetzt waren, besteht nicht. Ein Patient, der selbst oder dessen Kleidung allerdings mit flüssigen Diisocyanaten oder Diisocyanatlösungen benetzt ist, kann andere Personen durch direkten Kontakt oder durch abdampfende Diisocyanate gefährden.
- Diisocyanate wirken stark reizend auf alle Gewebe, insbesondere auf die Atemwege. Die Exposition kann in Augen- und Hautreizungen, Husten, Brustschmerz und Atemnot resultieren. Bronchospasmus und Zeichen eines Lungenödems (Atemnot, Zyanose, Auswurf und Husten) können auftreten.
- Asthmaanfälle können auch nach Exposition gegenüber sehr niedrigen Diisocyanatkonzentrationen vorkommen.
- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung richtet sich nach dem Ausmaß der Exposition und der Beschwerden.

1. Informationen zur Substanz

Diisocyanate: TDI - $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3[\text{NCO}]_2$, CAS 26471-62-5 (Mischung), CAS 584-84-9 (2,4-Isomer), CAS 91-08-7 (2,6-Isomer);
 MDI - $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_4[\text{NCO}]_2)$, CAS 144490-96-0 (Mischung), CAS 5873-54-1 (2,4'-Isomer), CAS 101-68-8 (4,4'-Isomer);
 HDI - $\text{C}_6\text{H}_{12}(\text{NCO})_2$, CAS 822-06-0
 Synonyme: TDI, Diisocyanatotoluol, Toluylendiisocyanat;
 MDI, Methyldiphenylidiisocyanat, Methylen-bis(phenylisocyanat);
 HDI, Hexamethylendiisocyanat, Diisocyanatohexan
 TDI und HDI sind bei Raumtemperatur farblose bis strohgelbe Flüssigkeiten, während MDI-Monomer ein farbloser Feststoff ist. Diisocyanate haben einen fruchtigen, stechenden Geruch. Sie sind sehr reaktionsfreudig, auch mit Hydroxyl- und Aminogruppen in menschlichen Körperzellen. Werden sie bis zur Zersetzung erhitzt, werden giftige Stickoxidämpfe freigesetzt. Wichtige Anwendung der Diisocyanate ist die Herstellung von Polyurethanschäumen, verschiedener Kunststoffe und Elastomere. Außerdem werden Diisocyanate als Härter für Farben, Beschichtungen und Kleber eingesetzt.

2. Exposition

Einatmen

Die Exposition gegenüber Diisocyanaten erfolgt vorwiegend durch Inhalation. Der Geruch von Diisocyanaten hat keine deutliche Warnwirkung vor gefährlichen Konzentrationen. Eine Reizung der Atemwege und Asthmaanfälle (Verengung der Bronchien mit schwerer Atemnot) können auch bei sehr niedrigen Konzentrationen vorkommen.

Haut-/Augenkontakt

Der direkte Kontakt mit flüssigen Diisocyanaten oder Dämpfen kann schwere Haut- oder Augenreizungen bewirken.

Verschlucken

Ein unbeabsichtigtes Verschlucken von Diisocyanaten ist unwahrscheinlich, kann aber Verätzungen in Mund, Rachen, Speiseröhre und Magen bewirken.

3. Akute gesundheitliche Wirkungen

Die Exposition gegenüber Diisocyanaten bewirkt eine Reizung aller Gewebe. Allerdings steht die Reizung von Rachen und Lungen oft

im Vordergrund und kann zu Engegefühl in der Brust, Husten, Atemnot und blutigem Sputum führen. Eine unspezifische Überempfindlichkeit der Atemwege kann vorkommen und auch nach Ende der Exposition bestehen bleiben.

Asthmaattacken können auch nach der Exposition gegenüber sehr niedrigen Diisocyanatkonzentrationen vorkommen. Sie können sowohl sofort als auch noch über 8 Stunden nach der Exposition auftreten.

Eine toxische Lungenentzündung kann sich ebenso wie ein Lungenödem entwickeln und noch über 24 Stunden nach einer schweren Exposition verzögert auftreten.

Euphorie, Ataxie, Gedächtnisverlust und Muskelschmerzen können nach einer inhalativen Exposition auftreten.

Der Hautkontakt mit Diisocyanaten kann Reizungen und Rötungen mit Blasenbildung hervorrufen. Der Augenkontakt kann in einer schweren Reizung mit sofortigem Schmerz, Tränenfluss, Lidödem, Entzündung von Konjunktiva und Cornea, Trübung der Augenoberfläche und Sekundärglaukom resultieren.

Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind wie folgt:

| Diisocyanatkonzentration | Effekt |
|--------------------------|--|
| 0,0001 ppm | - Asthmatische Reaktionen bei sensibilisierten Personen möglich |
| 0,05-1,0 ppm | - Reizung von Haut, Augen, oberen Atemwegen mit Konjunktivitis, Halsentzündungen, Husten |
| 0,4 ppm | - Geruchsschwelle |
| >1,0 ppm | - Schwere irritative und entzündliche Reaktionen mit irreversiblen Wirkungen möglich: bronchiale Überempfindlichkeit, Lungenentzündung, Lungenödem |
| >2,5 ppm | - Unmittelbare Lebensgefahr |

Mögliche Folgen

Nach einer Exposition gegenüber einer hohen Konzentration kann bei einzelnen Personen ein Asthma oder eine unspezifische bronchiale Überempfindlichkeit bestehen bleiben. Diisocyanate sind potente Allergene. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion und Atemwegssymptome aufgrund einer Verengung der Bronchien können persistieren.

4. Maßnahmen

Reinigung

Patienten, die nur Diisocyanatdämpfen ausgesetzt gewesen sind und keine Zeichen einer Haut- oder Augenreizung aufweisen, benötigen im Unterschied zu allen anderen keine speziellen Reinigungsmaßnahmen. Wenn möglich, sollten die Patienten bei ihrer eigenen Reinigung mithelfen. Kam es zu einer Einwirkung von flüssigen Diisocyanaten oder Diisocyanatlösungen und ist die Kleidung verunreinigt, muss sie entfernt und zweifach eingepackt werden.

Es ist sicherzustellen, dass die betroffenen Hautpartien mit Wasser über mindestens 15 Minuten gespült wurden. Andere wichtige Hilfsmaßnahmen müssen währenddessen fortgesetzt werden. Augen während des Spülens schützen.

Es muss gewährleistet sein, dass die Augen im Falle einer Diisocyanatexposition mit Wasser oder neutraler Kochsalzlösung über mindestens 15 Minuten gespült wurden. Vorhandene Kontaktlinsen - soweit ohne zusätzliche Gefahr fürs Auge möglich - entfernen. Andere wichtige Hilfsmaßnahmen sind währenddessen fortzusetzen.

Initiale Behandlung

Empirische Therapie; kein spezifisches Antidot verfügbar.

Die folgenden Maßnahmen werden empfohlen, falls die Expositionskonzentration der Diisocyanate 1,0 ppm oder mehr beträgt, falls Symptome, z. B. Augenreizungen oder pulmonale Symptome vorhanden sind oder falls die Expositionskonzentration nicht

abgeschätzt werden kann, aber eine Exposition möglicherweise stattgefunden hat:

- Sauerstoffgabe
- Verabreichung von 8 Sprühstößen Beclometason (800 µg Beclometasondipropionat) aus einem Dosieraerosol.

Bei Zeichen einer Verengung der Atemwege (z.B. Bronchospasmus oder Stridor)

- a) Vernebelung von Adrenalin (Epinephrin): 2 mg Adrenalin (2 ml) mit 3 ml NaCl 0,9% mischen und über eine Verneblermaske inhalieren lassen
- b) Gabe eines β_2 -selektiven Adrenozeptor-Agonisten, z.B. vier Hübe Terbutalin oder Salbutamol oder Fenoterol (ein Hub enthält üblicherweise 0,25mg Terbutalinsulfat; bzw. 0,1 mg Salbutamol; bzw. 0,2 mg Fenoterol); dies kann einmal nach 10 Minuten wiederholt werden.
Alternativ können 2,5 mg Salbutamol und 0,5 mg Ipratropiumbromid über eine Verneblermaske verabreicht werden.
Falls eine Inhalation nicht möglich ist, Gabe von Terbutalinsulfat (0,25 mg bis 0,5 mg) subkutan oder Salbutamol (0,2 mg bis 0,4 mg über 15 Minuten) intravenös.
- c) Intravenöse Gabe von 250 mg Methylprednisolon (oder einer äquivalenten Steroiddosis).

Bei Zeichen eines toxischen Lungenödems (z.B. schaumiger Auswurf, feuchte Rasselgeräusche)

- a) CPAP-Therapie
- b) Intravenöse Gabe von 1000 mg Methylprednisolon (oder einer äquivalenten Steroiddosis)

Bei (zunehmender) respiratorischer Insuffizienz erweitertes Atemwegsmanagement, z.B. endotracheale Intubation oder ggf. Koniotomie.

Anmerkung: Die Wirksamkeit der Gabe eines Corticosteroids ist bislang nicht in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen worden.

Anmerkung: Die Wirksamkeit der Gabe eines Corticosteroids ist bislang nicht in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen worden.

Nach Inhalation von Diisocyanaten befeuchtete Luft oder Sauerstoff verabreichen. Bei Zeichen einer Hypoxie Gabe von befeuchtetem Sauerstoff.

Bei respiratorischer Insuffizienz endotracheale Intubation oder ein alternatives Atemwegsmanagement. Ist dies nicht durchführbar, ggf. Koniotomie.

Nach Hautkontakt mit Diisocyanaten können schwere Schädigungen hervorgerufen werden; diese sind wie Verbrennungen zu behandeln: adäquate Flüssigkeitsgabe, analgetische Therapie, Aufrechterhaltung der Körpertemperatur, Abdeckung des betroffenen Hautareals mit einer sterilen Auflage.

Die Exposition der Augen kann ebenfalls zu schweren Schädigungen führen; auch diese sind wie Verbrennungen zu behandeln. Unverzüglich einen Augenarzt konsultieren.

Allen asymptomatischen Patienten, die möglicherweise gegenüber einer Diisocyanatkonzentration von 0,1 ppm oder mehr exponiert waren, sollten 5 Hübe Beclometason aus einem Dosieraerosol verabreicht werden. Danach alle 10 Minuten 2 Hübe, bis eine Packung Dosieraerosol entleert ist. Diese Patienten sollten über mindestens 8 Stunden beobachtet werden.

Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und Vitalfunktionen sollten Pulsoximetrie, eine p.a. Thoraxröntgenaufnahme und eine Spirometrie durchgeführt werden.

Routinemäßige Laborbestimmungen sollten ein großes Blutbild, Glukose und Elektrolyte einschließen.

Radiologisch eindeutige Zeichen eines Lungenödems – Vergrößerung der Hili, typische, zentral betonte, fleckförmige Verschattungen im Thoraxröntgenbild - sind späte Zeichen, die erst 6 bis 8 Stunden oder noch später nach einer Exposition erkennbar sind. Das Röntgenbild ist typischerweise bei der Erstvorstellung im Krankenhaus auch nach Einatmen einer größeren Dosis normal.

Patienten mit möglicher Expositionskonzentration von 1,0 ppm oder mehr sollten über ein Minimum von 8 Stunden beobachtet und wiederholt nachuntersucht werden, bevor gesundheitliche Folgeschäden ausgeschlossen werden können.

Wenn die Sauerstoffsättigung unter 90 % fällt oder zu fallen droht, sind unverzüglich die arteriellen Blutgaskonzentrationen zu überprüfen und das Thoraxröntgen zu wiederholen.

Wenn die Blutgaskonzentrationen sich zu verschlechtern beginnen und/ oder die Thoraxröntgenaufnahme Zeichen eines toxischen Lungenödems zeigt, sollte Sauerstoff über eine Maske appliziert werden. Bei sich manifestierender Verschlechterung (insbesondere bei Tachypnoe (>30/min) und gleichzeitiger Abnahme des Kohlendioxidpartialdrucks) ist eine CPAP-Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Exposition zu beginnen.

Im Falle der Entwicklung eines Lungenödems sollten Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung sowie Elektrolyte engmaschig kontrolliert werden. Eine positive Flüssigkeitsbilanz ist zu vermeiden. Zur Optimierung des Flüssigkeitsmanagements ist das Legen eines Zentralvenen- oder Swan-Ganz-Katheters in Betracht zu ziehen.

Solange Anzeichen eines Lungenödems persistieren, sollte die intravenöse Gabe von Methylprednisolon (oder eines äquivalenten Steroids) in Intervallen von 8 bis 12 Stunden fortgesetzt werden.

Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird nicht routinemäßig befürwortet, kann aber auf der Basis der Ergebnisse von Sputumkulturen indiziert sein. Eine Pneumonie kann als Komplikation eines schweren Lungenödems auftreten.

Klinisch asymptomatische Patienten, die einer Konzentration von **weniger als 0,1 ppm** (abhängig von der Einwirkungsdauer) ausgesetzt waren, und Patienten, die unauffällige klinische Untersuchungsbefunde und keinerlei Zeichen einer toxischen Wirkung nach angemessener Nachbeobachtungszeit zeigen, können unter folgenden Umständen aus dem Krankenhaus entlassen werden:

- a) Der behandelnde Arzt ist erfahren in der Beurteilung von Patienten mit Diisocyanatexpositionen.
- b) Informationen und Empfehlungen für Patienten mit Anweisungen für das weitere Verhalten wurden mündlich und schriftlich erteilt. Der Patient wurde aufgefordert, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, falls gesundheitliche Beschwerden auftreten.
- c) Der Arzt hat den Eindruck, dass der Patient die toxischen Wirkungen der Diisocyanate kennt bzw. verstanden hat.
- d) Der weiterbetreuende Arzt ist unterrichtet, so dass ein regelmäßiger Kontakt zwischen Patient und Arzt in den folgenden 24 Stunden möglich ist.
- e) Schwere körperliche Arbeit sollte in den folgenden 24 Stunden nicht erfolgen.

- f) Mindestens 72 Stunden nicht rauchen und Zigarettenrauch meiden; der Rauch kann die Lungenfunktion verschlechtern.
Patienten mit Augenschädigungen sollten nach 24 Stunden nachuntersucht werden.

Die Spirometrie sollte nach der Entlassung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, bis die Werte auf die Ausgangswerte des Patienten zurückgegangen sind.

In diesem Dokument hat die BASF alle mögliche Sorgfalt aufgewandt, um die Richtigkeit und Aktualität der dargestellten Informationen sicherzustellen, beansprucht aber nicht, dass dieses Dokument umfassend alle diesbezüglich möglichen Situationen erfasst. Dieses Dokument ist als zusätzliche Informationsquelle für Ärzte im Krankenhaus konzipiert und soll bei der Beurteilung des Zustands und bei der Behandlung von Diisocyanaten ausgesetzten Patienten Hilfe leisten. Es ersetzt aber nicht die professionelle Beurteilung der jeweiligen Situation durch die Ärzte im Krankenhaus und muss unter Berücksichtigung gesetzlicher Regelungen und Vorschriften sowie spezifischer, über den jeweiligen Patienten zur Verfügung stehender Informationen interpretiert werden.

BASF SE
Corporate Health Management
Carl-Bosch-Straße 38
67056 Ludwigshafen
Deutschland

BASF Corporation
Medical Department
100 Campus Drive, M/S F 221
Florham Park, NJ 07932
USA